

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 4 - FEB 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 01 906.5

**Anmeldetag:** 17. Januar 2003

**Anmelder/Inhaber:** BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Repellentmittel

**IPC:** A 01 N 53/08

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Dezember 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Agurke

### Repellentmittel

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Arthropoden repellierenden  
5 Komponente aus der Klasse der Pyrethroide/Pyrethrine in Kombination mit einem Agonisten des nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Arthropoden zur effizienten und lang-anhaltenden Repellierung von Arthropoden, vorzugsweise an Tieren.

Die Verwendung von topischen Formulierungen enthaltend Permethrin, (3-phenoxy-  
10 phenyl) Methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, (CAS No [52645-53-1] zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist bekannt (vgl. z.B. WO 95/17 090, JP-07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 und US-5 074 252).

15 Agonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt, z.B. aus den Europäischen Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offenlegungsschriften Nr. 3 639 877,  
20 3 712 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 92/4965; Französische Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621. Die Verwendung von Spot-on-  
25 Formulierungen enthaltend Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist ebenso bekannt (siehe beispielsweise WO 98/27 817, EP-A-682 869 und EP 0 976 328).

Im Stand der Technik wurden auch bereits Kombinationen von Permethrin mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Parasiten beschrieben (vgl. z.B. CN-1 245 637, WO 00/54 591; US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803). Die arthropoden-repellierende Wirkung von Typ-I Pyrethroiden wurde zuerst beschrieben in US-4 178 384 (Pyrethroid insect repellent. Ensing, Kenneth J., 1979, US 4178384, betr.: Repellent gegen Schaben), Matthewson et al. (1981, Screening techniques for the evaluation of chemicals with activity as tick repellents. Matthewson, Michael D.; Hughes, Graham; Macpherson, Ian S.; Bernard, Colette P., Pesticide Science, 12(4), 455-62) und Shemanchuk (1981, Repellent action of permethrin, cypermethrin, and resmethrin against black flies (*Simulium* species) attacking cattle. Shemanchuk, Joseph A., Pesticide Science, 12(4), 412-16) beschrieben die Repellentwirkung von Typ I und Typ II Pyrethroiden gegen Zecken bzw. gegen Fliegen.

Der Nachteil der Spot-on-Formulierungen auf z.B. Permethrin-Basis liegt in der geringen Wirksamkeit gegen Flöhe, Mücken und Fliegen.

Spot-on-Formulierungen auf Basis von Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren (siehe z. B. WO 96/17520) weisen in der Regel sehr gute Wirksamkeit gegen Insekten auf. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie gegen Zecken praktisch unwirksam sind und keine repellierende Wirkung zeigen.

Aus diesem Grunde war bislang für eine erfolgreiche Zecken- und Flohbekämpfung sowie die Abwehr von Mücken und Fliegen eine Mehrfachbehandlung der Tiere mit verschiedenen Formulierungen erforderlich. Aus ökologischen und ökonomischen Gründen ist es wünschenswert, diese Formulierungen durch solche zu ersetzen, die gut hautverträglich sowie toxikologisch unbedenklich sind und sich ferner bei einem kleinen Applikationsvolumen (z.B. 0,1 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres]) durch ihre gute Langzeitwirkung von mindestens drei bis vier Wochen, vor allem gegen Zecken, Flöhe, Mücken und Fliegen auszeichnen. Weiterhin sollte eine solche Formulierung in allen Klimazonen eine ausreichende

Lagerungsstabilität aufweisen, üblicherweise mindestens drei Jahre z.B. in den herkömmlichen Spot-on-Tuben.

5 WO 02/087338 beschreibt die Bereitstellung einer haut- und umweltverträglichen, anwenderfreundlichen, gegen parasitierende Insekten, insbesondere gegen Zecken und Flöhe, wirksamen Formulierung für die dermale Applikation, enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten.

10 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Mittel, die Wirkstoffe aus der Gruppe der Pyrethroide/Pyrethrine in Kombination mit Wirkstoffen, die am Arthropoden-Nicotinrezeptor agonistisch wirken, enthalten, sehr gute repellierende Eigenschaften gegenüber Arthropoden, wie z. B. Zecken, Mücken und Fliegen aufweisen, die über den repellierenden Effekt von Formulierungen, die  
15 Pyrethroid/Pyrethrin alleine enthalten, hinausgehen. Dies betrifft sowohl die relativen Kontaktzeiten der Ektoparasiten mit dem behandelten Tier als auch die für das Erreichen einer 100 %igen Mortalität nach Kontakt benötigte Kontaktzeit. Dabei ist, wie aus vergleichenden in-vitro Untersuchungen hervorgeht, dieser Effekt nicht auf die Formulierung zurückzuführen.

20 Diese Kombinationsformulierungen des unten näher beschriebenen Typs sind also nicht nur in der Lage Parasiten, die das Tier bereits befallen haben, zu kontrollieren sondern verhindern überraschenderweise auch sehr effizient den akuten Befall und damit die potentielle Übertragung von Krankheitserregern durch Arthropoden,  
25 insbesondere Zecken, Mücken und saugende Fliegen.

Die vorliegende Erfindung betrifft die

- 30 1. Verwendung eines Pyrethroids oder Pyrethrins in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten zur Repellierung von Arthropoden.

2. Verwendung gemäß Punkt 1, wobei das Pyrethroid ausgewählt wird aus der Gruppe:

- I. Typ-I Pyrethroide
- II. Typ-II Pyrethroide
- III. Nicht-Ester-Pyrethroide
- IV. Natürlichen Pyrethrine

3. Verwendung gemäß Punkt 1, wobei der nicotinische Agonist ausgewählt wird aus der Gruppe:

- V. Neonicotinoide
- VI. Nithiazin
- VII. Spinosyne

4. Verwendung gemäß Punkt 1 zur Repellierung von Zecken, Flöhen, Mücken und/oder Fliegen an warmblütigen Tieren.

5. Verfahren zur Repellierung von Arthropoden von warmblütigen Tieren, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten topisch auf den Warmblüter appliziert.

6. Verfahren zum Fernhalten von Arthropoden von Orten und Materialien, an denen sie unerwünscht sind, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten auf den Ort oder das Material, von dem die Arthropoden ferngehalten werden sollen, aufbringt.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind vorzugsweise flüssig und eignen sich für die dermale Applikation, insbesondere als sogenannte Pour-on- oder Spot-on-Formulierungen. Andere Applikationsformen sind denkbar (s.u.).

Sie enthalten das Pyrethroid oder Pyrethrin üblicherweise in folgenden Mengen:

- I. Typ-I Pyrethroide wie z. B. Permethrin: 15 - 75 Gew.-%, bevorzugt 33 - 55 Gew.-%.
- 5 II. Typ-II Pyrethroide wie z. B. Cypermethrin: 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%.
- III. Nicht-Ester-Pyrethroide wie z. B. Etofenprox, Silafluofen: 15 - 75 Gew.-%, bevorzugt 40 - 60 Gew.-%.
- 10 IV. Natürliche Pyrethrine wie z. B. Pyrethrin I, Jasmolin I, Cinnerin I, Pyrethrin II, Jasmolin II, Cinnerin II: 25 - 75 Gew.-%, bevorzugt 30 - 50 Gew.-%.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Mittel enthalten einen Wirkstoff aus der Klasse der nicotinischen Agonisten V-VII in folgenden Mengen:

- 15 V. Neonicotinoide mit 1 - 25 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%. Beispielhaft seien hier genannt: Imidacloprid, Thiacloprid, Clothianidin, Nitenpyram, Dinotefuran, Thiamethoxam
- 20 VI. Nithiazin mit 20 - 40 Gew.-%, bevorzugt 25 - 35 Gew.-%.
- VII. Spinosyne mit 1 - 25 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%. Beispielhaft seien hier genannt: Spinosad, Butyl-Spinosad.

25 Weiterhin enthalten die erfindungsgemäß verwendbaren Mittel in der Regel übliche Lösung- und Spreitmittel sowie ggf. übliche Hilfsstoffe.

Die Angaben in Gewichtsprozent beziehen sich auf das Gesamtgewicht.

30 Die Einteilung der Pyrethroide/Pyrethrine in Typ-I Pyrethroide, Typ-II Pyrethroide, Nicht-Ester-Pyrethroide und natürliche Pyrethrine ist näher erläutert in Encyclopedic

Reference of Parasitology 2nd ed., Disease, Treatment, Therapy, (H. Mehlhorn ed.), 2001, Seiten 91-96, worauf ausdrücklich Bezug genommen wird.

5 Typ-I Pyrethroide sind z. B. Allethrin, Bioallethrin, Permethrin, Phenothrin, Resmethrin, Tetramethrin.

Type-II Pyrethroide sind z. B. alpha-Cypermethrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Fenvalerate, Flucythrinate, Flumethrin, tau-Fluvalinate.

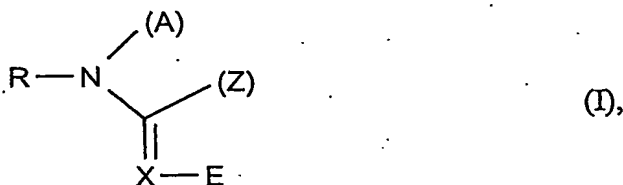
10 Nicht-Ester-Pyrethroide sind z. B. Etofenprox, Silafluofen.

Natürliche Pyrethrine sind z. B. Pyrethrin I, Pyrethrin II, Cinerin I, Cinerin II, Jasmolin I, Jasmolin II

15 Als Agonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten werden vorzugsweise die Neonicotinoide genannt.

Unter Neonicotinoiden sollen insbesondere Verbindungen der Formel (I) verstanden werden:

20



in welcher

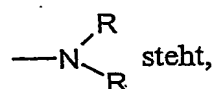
25 R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht;

A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;

5 E für einen elektronenziehenden Rest steht;

X für die Reste  $-\text{CH}=\text{}$  oder  $=\text{N}-$  steht, wobei der Rest  $-\text{CH}=\text{}$  anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;

10 Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl,  $-\text{O}-\text{R}$ ,  $-\text{S}-\text{R}$ ,



oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

15.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:

20 R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

Als Acylreste seien genannt Formyl,  $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-carbonyl}$ ,  $(\text{C}_{6-10}\text{-Aryl})\text{-carbonyl}$ ,  $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-sulfonyl}$ ,  $(\text{C}_{6-10}\text{-Aryl})\text{-sulfonyl}$ ,  $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-(C}_{6-10}\text{-Aryl)-phosphoryl}$ , die ihrerseits substituiert sein können.

25

Als Alkyl seien genannt  $\text{C}_{1-10}\text{-Alkyl}$ , insbesondere  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ , im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.



Aryl ist insbesondere  $C_{6-10}$ -Aryl, als Beispiele seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

5

Aralkyl ist insbesondere  $(C_{6-10}\text{-Aryl})\text{-(}C_{1-4}\text{-Alkyl)}$ , als Beispiele seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

10

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

15

Heteroarylalkyl ist insbesondere  $\text{Heteroaryl-(}C_{1-4}\text{-Alkyl)}$ , wobei Heteroaryl wie vorstehend definiert ist. Als Beispiele seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

20

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

25

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und

30

Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen; wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroaryl-amino und Heteroarylalkyl-amino wie Chlorpyridyl-amino und Chlorpyridylmethyl-amino.

A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.

A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.

E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ , Halogenalkylcarbonyl wie 1,5-Halogen- $\text{C}_{1-4}$ -carbonyl, insbesondere  $\text{COCF}_3$  genannt seien.

5 X steht für  $-\text{CH}=\text{}$  oder  $-\text{N}=\text{}$

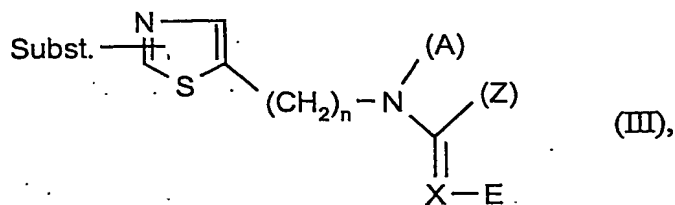
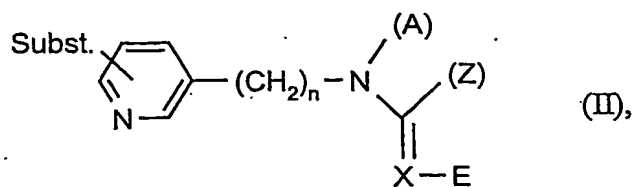
Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{NRR}$ , wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.

10 Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches es gebunden ist und dem Rest  $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$

15 an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

20 Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

25 Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) genannt:



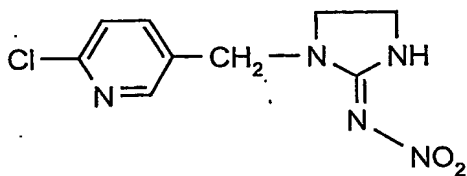
5. in welchen

n für 1 oder 2 steht,

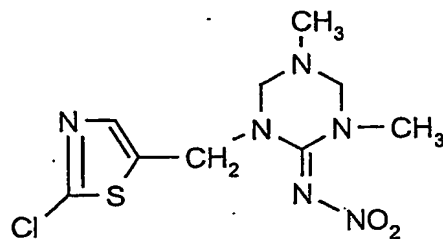
10 Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesondere für Halogen, ganz besonders für Chlor, steht,

A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 Im einzelnen seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen genannt:

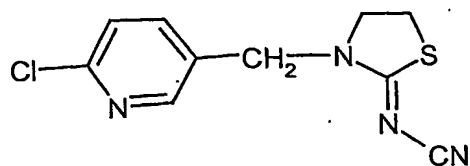


Imidacloprid

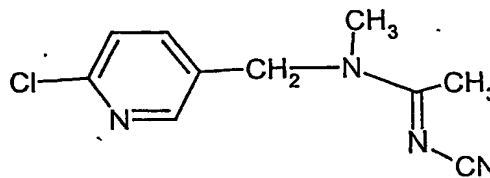


AKD 1022

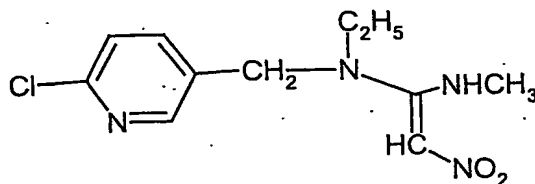
- 12 -



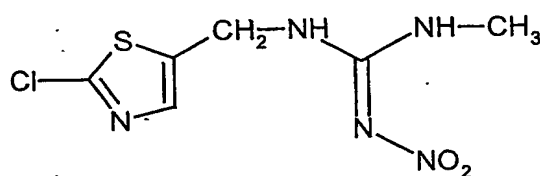
Thiacloprid



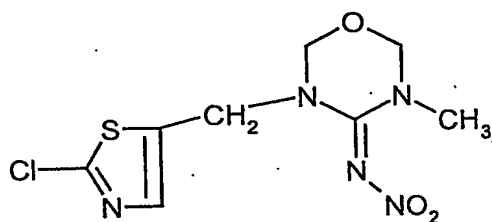
Acetamiprid



Nitenpyram



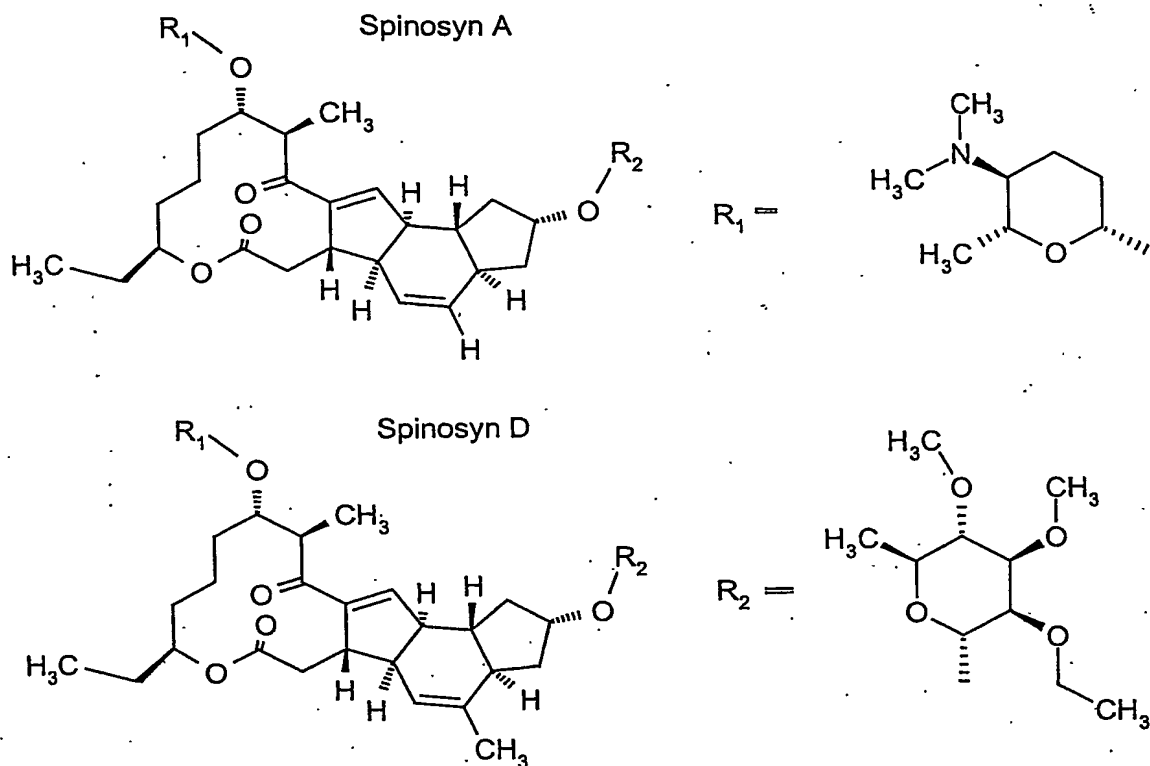
Clothianidin



Thiamethoxam (Diaclofen)

- 10 Neben nicotinischen Agonisten aus der Gruppe der Neonicotinoide können erfindungsgemäß auch andere nicotinische Agonisten eingesetzt werden.

Beispielhaft seien hier genannt Verbindungen aus der Gruppe der Spinosyne, insbesondere Spinosyn A und D



wie beschrieben in Boeck et al. in EP 375316 A1 and Deamicis et al. in WO 97/00265 A1, auf die genannten Dokumente wird ausdrücklich Bezug genommen.

5

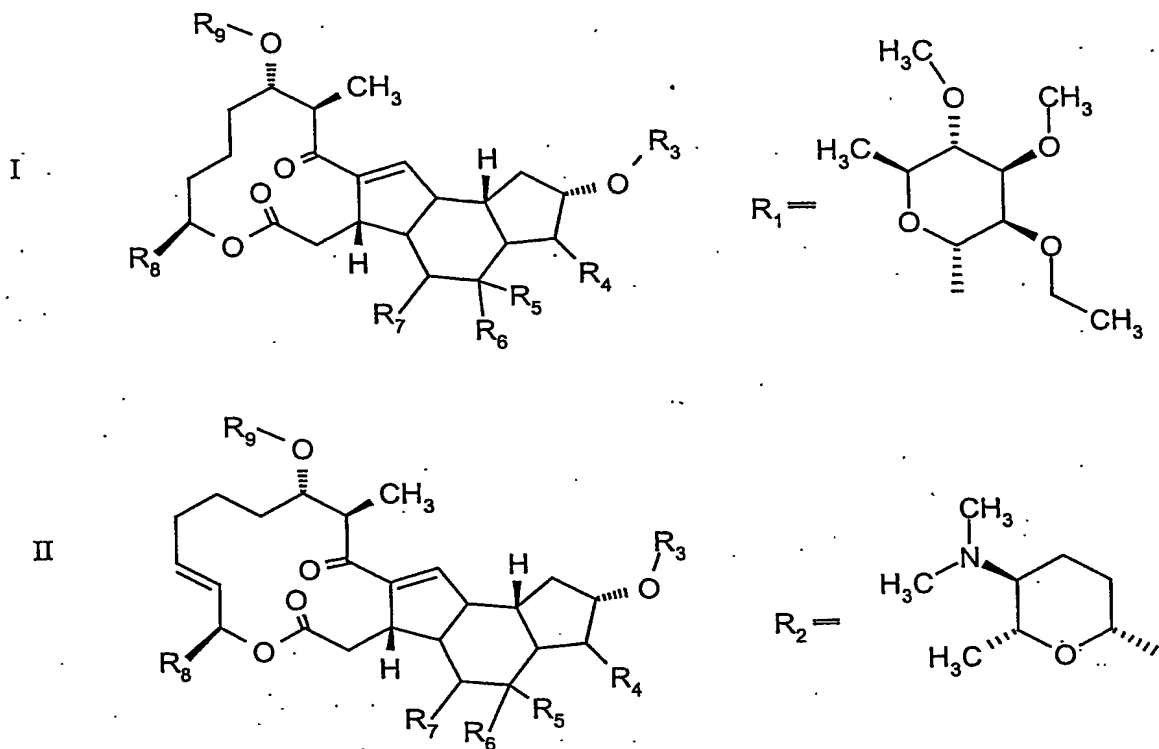
Ebenfalls als Spinosyne werden hier verstanden synthetische und semi-synthetische Derivate der natürlichen Spinosyne bzw. Derivate die aus gentechnisch modifizierten Stämmen von z.B. Saccharopolyspora Spezies gewonnen werden, wie beschrieben in WO 02/77004 und WO 02/77005, auf die genannten Dokumente wird ausdrücklich

10

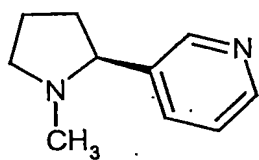
Beispielhaft genannt seien Verbindungen der Formeln I und II wobei  $R_3$  ein Glykosid ( $R_3 = R_1$ ) ist,  $R_4$  ist H, OH oder Alkoxy (üblicherweise mit 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen);  $R_5$  ist H, Methyl,  $R_6$  und  $R_7$  sind H oder zur Doppelbindung oder zu einer Epoxygruppe kombiniert,  $R_8$  in Formel I ist trans-1-butenyl, 1,3-butadienyl, Butyl, 3-hydroxy-butenyl, Propyl, 1-propenyl, 1,2-epoxy-1-butyl, 3-oxo-1-butenyl,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)-$ , oder

15

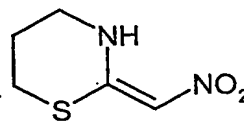
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2]-$ ;  $\text{R}_9$  ist H oder Glykosid ( $\text{R}_9 = \text{R}_2$ ).



5. Andere am nicotinischen Rezeptor als Agonisten wirksame Verbindungen, die ebenfalls erfolgreich mit Verbindungen der Gruppe 1 kombiniert werden können, sind beispielsweise Nicotin oder Nithiazin



Nicotin



Nithiazin

Der repellierende Effekt sowie auch die Kurz-Kontakt-Mortalität der erfindungsgemäß verwendeten Kombination von Wirkstoffen aus der Gruppe der nicotinischen Agonisten in Kombination mit Wirkstoffen der Gruppe der Pyrethroide/Pyrethrine ist

überraschenderweise besser als von den Wirkungen der Einzelkomponenten zu erwarten war. Durch Anwendung dieser Mittel können daher die Aufwandsmengen an Wirkstoff reduziert sowie die Langzeitwirkung erhöht werden. Ihre Anwendung bringt demzufolge ökonomische und ökologische Vorteile.

5

Die erfindungsgemäß verwendeten Kombinationen eignen sich hervorragend für den Einsatz bei der Parasitenabwehr und zur Verhinderung der Übertragung von Krankheitserregern, die von solchen Parasiten übertragen werden. Die Parasiten können direkt am Menschen oder Tier oder in der Umgebung abgewehrt werden. Weiterhin kann die genannte Wirkstoffkombination auch im Materialschutz eingesetzt werden, und zwar zum Fernhalten von Arthropoden von Orten und Materialien an denen sie unerwünscht sind.

10

Als Parasiten seien genannt:

15

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

20

aus der Ordnung der Mallophaga z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalineia spp., Bovicola spp.;

25

aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes spp., Culex spp., Simulium spp., Phlebotomus spp., Lutzomyia spp., Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippobosca spp..

30



Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.

5 Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp..

10

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

15

aus der Ordnung der Astigmata z.B. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp..

20

Erfindungsgemäß werden die Mittel zur Repellierung von Arthropoden, vorzugsweise von Zecken, Flöhen, Mücken und Fliegen bei Tieren, insbesondere bei warmblütigen Tieren eingesetzt. Auch der Einsatz am Menschen ist möglich.

25

Tiere sind z. B. Zucht oder Nutztiere: Säugetiere wie Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Waschbär; Vögel, wie z. B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, und Strauße.

30

Weiterhin sind dies Labor- und Versuchstiere, wie z. B. Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Besonders bevorzugt ist der Einsatz bei Hobbytieren, wie z. B. bei Hunden und Katzen.

Da die behandelten Tiere in der Regel auch eine gewisse Menge des eingesetzten Mittels in der Umgebung verteilen, z. B. durch Reibung oder mit Debris, tritt die Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel gegebenenfalls nicht nur direkt am Tier  
5 sondern auch in entsprechendem Maße in deren Umgebung ein.

Selbstverständlich können die erfindungsgemäß verwendeten Mittel neben den oben genannten Wirkstoffen noch zusätzliche geeignete Wirkstoffe enthalten.

1:0 Als Beispiele seien wachstumshemmende Wirkstoffe und Synergisten genannt, z. B. Pyriproxyfen {2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)-ethoxy]-pyridine CAS Nr.: 95737-68-1}, Methopren [(E,E)-1-methylethyl 11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate CAS Nr.: 40596-69-8] und Triflumuron {2-chloro-N-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]benzamide CAS Nr.: 64628-44-0}.

15 Denkbar ist auch der Zusatz von weiteren repellent wirkenden Stoffen, wie DEET (Diethyltoluamid), Bayrepel® (CAS-Name: 1-Piperidinecarboxylic acid, 2-(2-hydroxyethyl)-, 1-methylpropylester), 2-(Octylthio)-ethanol oder 3-(N-Acetyl-N-butylamino)propionsäureethylester.

20 Die Anwendung am Tier erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen in aller Regel dermal.

Da der Repellentmechanismus der Pyrethroide/Pyrethrine eine Kontaktmöglichkeit mit dem Wirkstoff erfordert, ist es empfehlenswert die Wirkstoffe auf der ganzen zu  
25 schützenden Fläche zu verteilen, beispielsweise auf allen Körperteilen der behandelten Tiere. Für die Repellentwirkung ist eine Hautpenetration der Wirkstoffe dabei eher nachteilig, da die in die Haut eingedrungenen Wirkstoffe nicht mehr für die Repellentwirkung zur Verfügung stehen.

Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on).

Geeignete Zubereitungen sind:

5

Lösungen oder Konzentrate zur Verabreichung nach Verdünnung zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen, halbfeste Zubereitungen;

10

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

15

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Aerosole und wirkstoffhaltige Formkörper.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon sowie Gemische derselben.

20

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, lösen.

25

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

30

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäure-ester, n-Butanol.

Lösungen können direkt angewendet werden. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration angewendet.

5      Lösungen können auf die Haut aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht werden.

10      Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

15      Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

20      Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

25      Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

30      Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, cyclische Carbonate wie Propylencarbonat, Ethylencarbonat, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasser-

stoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, n-Alkylpyrrolidone wie n-Methylpyrrolidon, n-Butyl- oder n-Octylpyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan und Glycerinformal..

- 5 Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

10 Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, bzw. deren Copolymerisate mit Polyethern, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 15 Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

- 20 Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, 25 Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/ 30 Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8-12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische

gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>-Fettsäuren.

5 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolphelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, 10 Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

15 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

20

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykoether;

25 ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoetherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

30 kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

10 Suspensionen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

15 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

20 Halbfeste Zubereitungen unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

25 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Titanoxid, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs-und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

5 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

10 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffe, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen.

15 Besonders geeignet, insbesondere für Permethrin-haltige Mittel, sind die in WO 02/087338 beschriebenen Formulierungen.

20 Diese enthalten: N-Methylpyrrolidon in einem Anteil von 27,5 bis 62,5 Gew.-%, bevorzugt 35 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 45 Gew.-%.

25 Antioxidantien in einem Anteil von 0 - 0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,05 - 0,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 0,15 Gew.-%. Es kommen alle üblichen Antioxidantien in Frage, bevorzugt sind phenolische Antioxidantien wie z.B. Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

30 Organische Säure in einem Anteil von 0 - 0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,05 - 0,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 0,15 Gew.-%. Zum Einsatz eignen sich alle pharmazeutisch verträglichen organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, wie z.B. Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure. Besonders bevorzugt sind die organischen Säuren Citronensäure und Apfelsäure. Ganz



besonders bevorzugt ist Citronensäure. Ihre Menge kann insbesondere im Bereich 0,05 bis 0,25 breit variiert werden. Wobei die Mengen im Bereich 0,075 – 0,15 % wiederum besonders bevorzugt werden.

- 5 Co-Lösungsmittel-Mengen in einem Anteil von 2,5 - 10 Gew.-%, bevorzugt 2,5 - 7,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 3,5 - 6,0 Gew.-%.

10 Als Co-Lösungsmittel kommen organische Lösungsmittel mit einem Siedepunkt  $>80^{\circ}\text{C}$  und einem Flammpunkt  $>75^{\circ}\text{C}$  in Betracht. Bevorzugt haben die Co-Lösungsmitteln eine spreitende Wirkung. In diesem Zusammenhang sei auf höher-siedende aliphatische sowie aromatische Alkohole, aliphatische Polyether, aliphatische und/oder aromatische Ester, cyclische und/oder acyclische Carbonate hingewiesen.

- 15 Co-Lösungsmittel sind vorzugsweise aliphatische acyclische oder cyclische Ether bzw. Polyether sowie Fettsäureester insbesondere Triglyceride eingesetzt.

20 Beispielhaft genannt sind Ether bzw. Polyether beispielsweise aus der Reihe Diethylenglykolmonoethylther, Dipropylenglykolmonomethylether, Tetrahydrofurfurylalkohol und Tetrahydrofurfurylethoxylat, wobei die beiden letztgenannten besonders zu bevorzugen sind; Fettsäureester sowie Triglyceride, beispielsweise Isopropylmyristat, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 und Miglyol 8810 (zur Definition der Miglyole siehe beispielsweise H.P. Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Seiten 25 1008-1009, Bd. 2, Editio Cantor Verlag Aulendorf (1996)).

30 Die mit den genannten Co-Lösungsmitteln modifizierten Mittel zeichnen sich durch ihre sehr gute Haut- und Augenverträglichkeit, ausgezeichnete biologische Wirksamkeit sowie durch ihr günstiges Kältestabilitätsverhalten in den üblichen Single-dose-Applikationstuben aus.

Neben den oben aufgeführten Bestandteilen können die erfindungsgemäße Mittel weitere übliche, pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien beispielsweise genannt: Spreitmittel und Tenside.

5 Spreitmittel sind beispielsweise spreitende Öle wie Adipinsäure-di-2-ethylhexylester, Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, cyclische und acyclische Silikonöle, wie Dimetikone und ferner deren Co- und Terpolymerisate mit Ethylenoxid, Propylenoxid und Formalin, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

10 Als Tenside seien genannt: Nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat oder Lecithin;

15 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

20 Die erfindungsgemäß verwendeten Mittel können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in dem man die Wirkstoffe unter Rühren mit den weiteren Bestandteilen vermischt und eine Lösung herstellt. Diese kann gegebenenfalls filtriert werden. Zur Abfüllung eignen sich beispielsweise Kunststoff-

25 tuben.

Die bevorzugten Applikationsvolumina für die in WO 02/087338 beschriebenen Formulierungen liegen bei 0,075-0,25 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres], vorzugsweise 0,1-0,15 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu

30 behandelnden Tieres].

Sie eignen sich hervorragend zum Abfüllen und Ausbieten in lagerungskritischen Behältern, wie z.B. der "Single dose Polypropylenkunststoffuben" der Wandstärke von 300-500 µm und des Abfüllvolumens 1,0 bis 4,0 ml.

- 5 Die Mittel sind weiterhin ausgezeichnet hautverträglich, weisen eine geringe Toxizität auf und sind aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit umweltverträglich.

Beispiele

Beispiel 1

5 Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinimin)  
der Fa. Bayer AG

10 44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 2

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Imidacloprid

20 40,8 g N-Methylpyrrolidon

4,0 g Wasser

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 3**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5      45 g    Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil  
      10 g    Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG  
      44,8 g N-Methylpyrrolidon  
      0,1 g   Citronensäure  
      0,1 g   BHT

10

**Beispiel 4**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15      45 g    Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil  
      10 g    Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG  
      44,8 g N-Methylpyrrolidon  
      0,1 g Citronensäure  
      0,1 g BHT

20

**Beispiel 5**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25      45 g    Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil  
      10 g    Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences  
      44,8 g N-Methylpyrrolidon  
      0,1 g   Citronensäure  
      0,1 g   BHT

30

**Beispiel 6**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5      45 g    Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil  
      20 g    Nithiazin Fa. Shell AG  
      34,8 g N-Methylpyrrolidon  
      0,1 g   Citronensäure  
      0,1 g   BHT

10

**Beispiel 7**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15      45 g    Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil  
      10 g    Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG  
      39,8 g N-Methylpyrrolidon  
      0,1 g   Citronensäure  
      0,1 g   BHT  
20      5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

20

**Beispiel 8**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

25

- 45 g    Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil  
      10 g    Diaclogen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG  
      39,8 g N-Methylpyrrolidon  
      0,1 g   Citronensäure  
30      0,1 g BHT  
      5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 9**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

5

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosciences

39,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

10

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 10**

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

20 g Nithiazin Fa. Shell AG

29,8 g N-Methylpyrrolidon

20

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 11**

25

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Imidacloprid

30

79,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

**Beispiel 12**

5 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Imidacloprid

75,8 g N-Methylpyrrolidon

10 4,0 g Wasser

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 13**

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

20 79,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 14**

25

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

30 79,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure



0,1 g BHT

**Beispiel 15**

5 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosciences

79,8 g N-Methylpyrrolidon

10 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 16**

15 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

20 g Nithiazin Fa. Shell AG

69,8 g N-Methylpyrrolidon

20 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 17**

25 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

74,8 g N-Methylpyrrolidon

30 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

**Beispiel 18**

5 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Diaclogen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

74,8 g N-Methylpyrrolidon

10 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 19**

15 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosciences

20 74,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

25 **Beispiel 20**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

10 g  $\alpha$ -Cypermethrin

20 g Nithiazin Fa. Shell AG

30 64,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 21**

5

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

10 g Imidacloprid

10 44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

**Beispiel 22**

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

10 g Imidacloprid

20 40,8 g N-Methylpyrrolidon

4,0 g Wasser

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

25

**Beispiel 23**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

30 10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

Beispiel 24

5

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

10

44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

Beispiel 25

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosciences

20

44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

Beispiel 26

25

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

20 g Nithiazin Fa. Shell AG

30

34,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

Beispiel 27

5 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

39,8 g N-Methylpyrrolidon

10 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

Beispiel 28

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Etofenprox

10 g Diaclogen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

20 39,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 29**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5      45 g   Etofenprox  
10 g   Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences  
39,8 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g   Citronensäure  
0,1 g   BHT  
10      5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 30**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15  
45 g   Etofenprox  
20 g   Nithiazin Fa. Shell AG  
29,8 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g   Citronensäure  
20      0,1 g   BHT  
5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 31**

25      Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

- 45 g   Pyrethrum Extrakt  
10 g   Imidacloprid  
44,8 g N-Methylpyrrolidon  
30      0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

**Beispiel 32**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

5

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Imidacloprid

40,8 g N-Methylpyrrolidon

4,0 g Wasser

10 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 33**

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

20 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 34**

25

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Diaclogen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

30 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 35**

5 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences

44,8 g N-Methylpyrrolidon

10 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 36**

15 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

20 g Nithiazin Fa. Shell AG

34,8 g N-Methylpyrrolidon

20 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

**Beispiel 37**

25 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

39,8 g N-Methylpyrrolidon

30 0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT



5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

**Beispiel 38**

5 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Syngenta AG

39,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

**Beispiel 39**

15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

10 g Spinosad (8.5 g Spinosyn A; 1.5 g Spinosyn D) Fa. Dow Agrosiences

39,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

25

**Beispiel 40**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Pyrethrum Extrakt

30

20 g Nithiazin Fa. Shell AG

29,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

5

**A.     Repellierung von Zecken im Moving-Object Biotest. Vergleich mit Stand  
der Technik**

**Methode**

10

Moving-Object-Bioassay nach Dautel et al. (1999)

15

Kurzbeschreibung: Einzelne Zecken nähern sich einer erwärmten langsam rotierenden vertikalen Trommel auf einem horizontal stehenden Glasstab. Die Zecken werden von der Wärme der Trommel angelockt und wechseln auf eine Anheftungsstelle auf der rotierenden Trommel über. Wenn auf diese Anheftungsstelle ein Repellent aufgetragen wird, kann der Repellenteffekt entweder i) an einer abnehmenden Zahl von auf die Trommel zustrebenden Zecken, oder ii) durch eine reduzierte Zahl von Zecken, die auf die Anheftungsstelle wechseln oder iii) durch eine steigende Zahl von Zecken, die sich vorzeitig von der Anheftungsstelle wieder fallen lassen, gemessen. Als Vergleich dient eine Trommel mit einer unbehandelten Kontrolle. Es können sowohl Kontakt- als auch Distanz-Repellenzien gemessen werden.

20

**Testbedingungen:**

25

30

Jeder Testwert wird mit 30 Zecken durchgeführt. Alle Zecken werden einzeln nacheinander in der gleichen Apparatur geprüft. Zu jeder Testreihe wird Kontrolltest mit reinem Lösungsmittel ohne Repellent durchgeführt, um die Grundaktivität der Zecken zu prüfen. Als Grenzaktivität für die Durchführung eines Tests wird das Wechseln von mindestens 70% der Zecken auf die Trommel gewertet. Für jedes

Testprodukt wird eine eigene Testtrommel verwendet. Nach jeder Testreihe werden alle verwendeten Geräte sorgfältig gereinigt.

5 Für die Prüfung von *Ixodes ricinus* und *Rhipicephalus sanguineus* Zecken wurden folgende Bedingungen eingestellt.

*I. ricinus*:

10 Eine Standardtrommel und Anheftungsfläche wurde verwendet (Dautel et al. (1999)). Die Anheftungsfläche lag 1-3 mm oberhalb der Trommeloberfläche. Der Abstand zwischen dem Glasstab von 2 mm Durchmesser und der Anheftungsfläche betrug zwischen 1 und maximal 1,5 mm.

15 Die Rotationszeit der Trommel betrug zwischen 3,9 und 4,1 s / Umdrehung entsprechend 7,66 – 8,05 cm/s relativ zur Zecke. Die Oberflächentemperatur an der Anheftungsfläche betrug zwischen 34,6 und 35,5°C. Raumtemperatur und Umgebungsfeuchte lagen zwischen 19,1 – 22,3 °C bzw. 43,4 – 78,1 % r.h.

*R. sanguineus*:

20 Adulte *R. sanguineus* haben eine höhere Laufgeschwindigkeit als *I. ricinus* Nymphen. Daher muss die Anheftungsfläche auf der Trommel derart vergrößert werden, dass eine Kontaktzeit von mindestens 10 sec auch für schnell laufende Exemplare garantiert werden kann. Es dient hier somit die gesamte Trommel als  
25 Anheftungsstelle. Aufgrund der geringen Anheftung der Zecken auf Filterpapier wurde die Trommel mit Moltontuch bespannt. Der Abstand zwischen Molton und Glasstab (4 mm Durchmesser) betrug 1-3 mm womit die Zecken zu jeder Zeit in der Lage waren, vom Glasstab auf die Trommel überzuwechseln.

30 Die Rotationszeit der Trommel betrug zwischen 5,6 und 6,0 s / Umdrehung entsprechend 5,23 – 5,61 cm/s relativ zur Zecke. Die Oberflächentemperatur an der

Anheftungsfläche betrug zwischen 35 und 36°C. Raumtemperatur und Umgebungsfeuchte lagen zwischen 19,4 – 23,5 °C bzw. 59,1 – 79,5 % r.h.

#### Testsubstanzapplikation

5

Aceton wurde als Lösungsmittel und für die Verdünnungen bei allen Versuchen verwendet. Die Applikation erfolgte 1-2 Stunden vor Versuchsbeginn, um ausreichend Zeit zum Verdunsten des Lösungsmittels zu lassen.

10

Die Wirkstoffe wurden auf die Filterpapiere mit einer Wegwerfpipette aufgetragen. Eine gleichmäßige Verteilung auf der größeren Oberfläche des Moltontuches wurde mit Hilfe einer Sprühapparatur unter Stickstoffdruck erzielt. Das genaue applizierte Volumen wurde hier durch Rückwiegen ermittelt.

15

#### MO-Bioassay

20

Es wurden nur solche Zecken im Test eingesetzt, die aktiv in einem Glasröhrchen zum oberen Rand kletterten und zügig auf einen Dachshaarpinsel (0 oder 1) wechselten der zum Übertragen der Zecken verwendet wurde. Diese Zecken wurden mit dem Kopf zur Trommel auf den Glasstab gesetzt in einem Abstand von 1,5 cm (*I. ricinus*) oder 2,5-4 cm (*R. sanguineus*) zur Spitze des Glasstabs. Die Versuchszeit startete sobald eine Zecke die 1 cm (*I. ricinus*) bzw. die 2 cm (*R. sanguineus*) Markierung auf dem Glasstab überquert hatte. Zecken, die vom Pinsel fielen oder sich vor der Markierung vom Glasstab fallen ließen wurden nicht gewertet.

25

Folgende Zeitabschnitte wurden mittels Stoppuhr festgehalten:

30

- Zeit vom Überqueren der Marke bis zum Erreichen des Endes des Glasstabes
- Zeit vom Erreichen der Spitze des Glasstabes bis zum Übertritt auf die Trommel

- Zeit, die die Zecke auf dem Filter oder auf dem Moltontuch bleibt bis sie sich fallen lässt oder die behandelte Fläche verlässt.

5 Für jeden dieser Zeitabschnitte waren maximal 120 sec. vorgesehen. Nach 2 Minuten wurde die Zecke entfernt und der Zeitraum als 120 sec. gewertet.

10 Eine Gesamtrepellentwirkung relativ zur Kontrolle wurde berechnet, indem alle Zecken zusammengerechnet wurden, die nicht Richtung Trommel gingen, die nicht auf die Trommel wechselten und die sich von der Anheftungsfläche fallen ließen. Alle diese Zecken wurden als repellierte gewertet. Die Repellentwirkung wird wie folgt berechnet:

$$R = 100 - p_t/p_c * 100,$$

15

wobei R die Repellentwirkung,  $p_t$  der Prozentsatz der nicht repellierten Zecken und  $p_c$  der Prozentsatz der nicht repellierten Kontrollzecken ist.

20

### Ergebnisse aus Repellentversuchen mit *Rhipicephalus sanguineus* Zecken – Vergleich mit dem Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough)

**Tabelle 1a:** *R. sanguineus*: Aufenthaltszeit [s] auf der behandelten Trommeloberfläche.

Formulierung (Dosierung)	n	Mittel	SD	95 % Conf.
Kontrolle	25	83,8	39,7	67,4 – 100,2
Beispiel 1 (17/83 µg/cm²) <sup>*)</sup>	18	5,5	3,9	3,6 – 7,5
Exspot® (83,3 µg/cm²)	20	21,9	30,3	7,7 – 36,0

<sup>\*)</sup> Der erste Wert bezieht sich auf die Imidacloprid-Menge, der zweite auf die Permethrin-Menge

25

Die Formulierung aus Beispiel 1 zeigt überraschenderweise eine deutlich stärkere Repellentwirkung als der Standard (Exspot® enthält Permethrin als einzigen Wirkstoff). Zecken die auf die Trommel übergehen fallen bei Beispiel 1 signifikant

schneller wieder ab als beim Standard. Die Repellentwirkung des Standards wird im vorliegenden Beispiel im Mittel um einen Faktor 4 verstärkt.

**Tabelle 1b:** *R. sanguineus*: Zeitdauer [s] zum Übertritt von der Glasstabspitze auf die Trommel.

Formulierung (Dosierung)	n	Mittel	SD	95 % Conf.
Kontrolle	30	3,5	6,2	1,2 – 5,8
Beispiel 1 (17/83 µg/cm <sup>2</sup> ) <sup>*)</sup>	30	7,9	22,1	0,3 – 16,2
Exspot® (83,3 µg/cm <sup>2</sup> )	27	2,8	6,9	0,0 – 5,5

<sup>\*)</sup> Der erste Wert bezieht sich auf die Imidacloprid-Menge, der zweite auf die Permethrin-Menge

Ein weiteres Zeichen für die verbesserte Repellentwirkung ist das verzögerte Übertreten vom Glasstab auf die Trommel. Auch hier zeigen Zecken bei Beispiel 1 gegenüber dem Standard ein im Mittel um den Faktor 3 verlängertes Zeitintervall. Der Standard liegt hierbei im Bereich einer Kontrolle.

**Tabelle 2:** *R. sanguineus*: MO-Biotest-Bewertung: Erfindungsgemäße Formulierung und Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough) gegen Kontrolle

	Kontrolle	Beispiel 1	Kontrolle	Exspot®
Dosis		16,6/83,1 µg /cm <sup>2</sup>		8,3 µg/cm <sup>2</sup>
Nicht repellierte Zecken	27	0	25	3
Repellierte Zecken	3	30	5	27
% nicht repelliert	90,0	0,0	83,3	10
Repellentwirkung [% der Kontrolle]		100,0		88,0

Gegenüber der jeweiligen Kontrolle zeigt die erfindungsgemäße Formulierung aus Beispiel 1 eine 100 %ige Repellentwirkung im relevanten Dosisbereich für eine topikal gleichmäßig verteilte Formulierung nach spot-on Anwendung. Das bekannte Handelsprodukt ist unter den gleichen Bedingungen überraschenderweise nicht in der Lage alle Zecken zu repellieren.

**Ergebnisse aus Repellentversuchen mit Ixodes ricinus Zecken –  
Vergleich mit dem Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough)**

5 **Tabelle 3: *I. ricinus*: MO-Biotest-Bewertung: Erfindungsgemäße Formulierung und Stand der Technik (Exspot®, Fa. Schering-Plough) gegen Kontrollen**

Formulierung/Dosierung	Kontrolle	Beispiel 1 (erfindungsgemäß)				Kontrolle
Verhaltensparameter		1,9/9,3 µg/cm²	5/25 µg/cm²	19/93 µg/cm²	190/930 µg/cm²	
Nicht repellierte Zecken	28	20,5	17	18	15	27
Repellierte Zecken	2	9,5	13	12	15	3
% nicht repelliert	93,3	6,3	56,7	60,0	50,0	90,0
Repellentwirkung [%]		25,3	39,3	33,3	44,4	

Formulierung/Dosierung	Kontrolle	Exspot®				Kontrolle
Verhaltensparameter		9,3 µg/cm²	25 µg/cm²	93 µg/cm²	930 µg/cm²	
Nicht repellierte Zecken	26	24	22	18	15	28
Repellierte Zecken	4	6	8	12	15	2
% nicht repelliert	86,7	80,0	73,3	60,0	50,0	93,3
Repellentwirkung [%]		7,7	21,4	30,8	42,3	

10 Auch bei *Ixodes*, einer Zecke, die durch Exspot® nicht gut repelliert wird, zeigt das erfindungsgemäße Beispiel überraschenderweise eine deutlich verbesserte Repellentwirkung. Insbesondere bei geringen Dosierungen, wie sie zu Beginn einer Behandlung an von der Auftragsstelle des Spot-ons weiter entfernten Körperoberflächen

sowie am Ende der Wirkdauer auf dem gesamten Tier zu erwarten sind zeigt das erfindungsgemäße Beispiel Repellenz im gleichen Bereich wie in den höheren Dosierungen, während die Kurve der Repellentwirkung beim Stand der Technik bereits um das 6-fache abgenommen hat.

5

Erfindungsgemäße Formulierungen zeigen bei gleicher Aufwandmenge somit in den wichtigen Parametern Übertrittswahrscheinlichkeit auf die Oberfläche, Aufenthaltsdauer auf der Oberfläche sowie bei der Wirksamkeit bei geringeren Dosierungen eine deutlich verbesserte Repellentwirkung gegen Zecken gegenüber dem Stand der Technik.

10

#### **B. Mortalität von Zecken im Moving-Object Biotest.**

##### **Methode**

15 Bestimmung der Endmortalität nach Kurzzeitkontakt im Moving-Object-Biotest

Kurzbeschreibung: Nach Exposition wurden die Zecken einzeln in Eppendorfgläser mit gelochtem Deckel überführt und bei 90 % r.h. und 20 °C aufbewahrt. Nach 24 Stunden und nach 7 Tagen wurden die Zecken mittels Binokular untersucht. Zecken, die zur koordinierten Bewegung in der Lage waren, wurden als lebendig gewertet. Zecken, die nur kleine Bewegungen mit den Tarsen oder Mundwerkzeugen machten oder unfähig zum Laufen waren, wurden als moribund gewertet. Zecken, die nach CO<sub>2</sub>-Stimulus oder Starklichtimpuls unbeweglich blieben, wurden als tot gewertet.

20

25 Die Untersuchungen sollten zeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen Expositionszeit (=Aufenthaltszeit auf der behandelten Trommelfläche während eines MO-Biotests) und der Mortalität bei unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener Formulierungen im Vergleich zum Stand der Technik gibt.



**Tabelle 1: *R. sanguineus*: Mortalität (d 7) und Kontaktzeiten bei verschiedenen Konzentrationen von Test Formulierungen im MO-Biotest.**

Formulierung	Dosierung (a.i.)	Mortalität		Kontaktzeit [s]		
		n	%	Mittel	SD	95% Conf.
Beispiel 1	16,6/83,1 µg/cm <sup>2</sup> *)	21	70 %	4,2	4,4	2,2-6,2
Exspot®	83,3 µg/cm <sup>2</sup>	16	53 %	24,7	33,5	6,9-42,6

**Tabelle 2: *I. ricinus*: Mortalität (d 7) und Kontaktzeiten bei verschiedenen Konzentrationen von Test Formulierungen im MO-Biotest.**

Formulierung	Dosierung (a.i.)	Mortalität		Kontaktzeit [s]		
		n	%	Mittel	SD	95% Conf.
Beispiel 1	19/93 µg/cm <sup>2</sup> *)	27	90	33,7	30,6	21,6-45,9
Exspot®	93 µg/cm <sup>2</sup>	26	87	41,9	31,1	29,3-54,4

\*) Der erste Wert bezieht sich auf die Imidacloprid-Menge, der zweite auf die Permethrin-Menge

Sowohl *Ixodes* als auch *Rhipicephalus* Zecken werden zu einem höheren Prozentsatz abgetötet, nachdem sie Kontakt mit der Trommeloberfläche hatten. Die für diese höhere Mortalität benötigte mittlere Kontaktzeit war dabei bei erfindungsgemäßen Formulierungen sogar noch kürzer als beim Stand der Technik.

Somit schützen die erfindungsgemäßen Formulierungen zusätzlich dadurch, dass repellierte Zecken auch nach kurzen Kontaktzeiten von deutlich weniger als 1 Minuten bereits abgetötet werden und somit weitere Wirte nicht mehr von repellierten Zecken befallen werden können.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Pyrethroids oder Pyrethrins in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten zur Repellierung von Arthropoden.
- 5
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Pyrethroid ausgewählt wird aus der Gruppe:
- 10
- I. Typ-I Pyrethroide
  - II. Typ-II Pyrethroide
  - III. Nicht-Ester-Pyrethroide
  - IV. Natürlichen Pyrethrine
- 15
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der nicotinische Agonist ausgewählt wird aus der Gruppe:
- 20
- V. Neonicotinoide
  - VI. Nithiazin
  - VII. Spinosyne
- 25
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Repellierung von Zecken, Flöhen, Mücken und/oder Fliegen an warmblütigen Tieren.
5. Verfahren zur Repellierung von Arthropoden von warmblütigen Tieren, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten topisch auf den Warmblüter appliziert.
- 30
6. Verfahren zum Fernhalten von Arthropoden von Orten und Materialien, an denen sie unerwünscht sind, bei dem man ein Pyrethroid oder Pyrethrin in Kombination mit einem nicotinischen Agonisten auf den Ort oder das Material, von dem die Arthropoden ferngehalten werden sollen, aufbringt.

Repellentmittel

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Arthropoden repellierenden Komponente aus der Klasse der Pyrethroide/Pyrethrine in Kombination mit einem Agonisten des nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Arthropoden zur effizienten und lang-anhaltenden Repellierung von Arthropoden, vorzugsweise an Tieren.